

## Contaminazione da parte di metalli pesanti dei liquidi biologici in gravide a termine

L. COBELLIS, E. LA VERDE, L. ZURZOLO, G. TORO, A. TARTAGLIONE,  
A. GRIMALDI, N. COLACURCI

**RIASSUNTO:** Contaminazione da parte di metalli pesanti dei liquidi biologici in gravide a termine.

L. COBELLIS, E. LA VERDE, L. ZURZOLO, G. TORO, A. TARTAGLIONE,  
A. GRIMALDI, N. COLACURCI

*L'esposizione a lungo termine di donne gravide a piombo e cadmio può causare disordini irreversibili nello sviluppo e nell'accrescimento del feto perché capaci di attraversare la placenta e passare nel latte materno. L'obiettivo del nostro studio è stato determinare le concentrazioni di piombo e cadmio nel plasma circolante, nel sangue cordonale e nel liquido amniotico di gravide a termine mettendolo in relazione all'esito come gravidico. Abbiamo arruolato 50 donne a termine di gravidanza fumatrici e non fumatrici; sono stati prelevati campioni di sangue materno, sangue fetale e liquido amniotico ed è stato valutato il peso del bambino alla nascita. Le concentrazioni di piombo e cadmio che abbiamo riscontrato nel sangue fetale sono circa il 70% di quelle materne. Invece, la concentrazione di tali metalli nel liquido amniotico è risultata essere molto bassa. Il gruppo delle donne fumatrici ha presentato piombemia e cadmiemia più alte delle donne non fumatrici. La cadmiemia è risultata più alta in neonati che presentavano un peso inferiore alla nascita. Inoltre si è visto che il fumo è associato a concentrazioni più alte di tali metalli in tutti i liquidi biologici studiati.*

**SUMMARY:** Contamination of the biological liquids in women pregnant to term from heavy metals.

L. COBELLIS, E. LA VERDE, L. ZURZOLO, G. TORO, A. TARTAGLIONE,  
A. GRIMALDI, N. COLACURCI

*Long-term exposure of pregnant women to lead and cadmium may cause irreversible disorders of the development and growth of the foetus, because these material pass through the placenta and the mother's milk. The aim of our study was to determine the concentration of lead and cadmium contained in the mother's -foetal amniotic fluids and relate this to the outcome of the pregnancy. We recruited 50 women, smokers and non-smokers, who were concluding pregnancy. We drew samples of mother's blood, foetal blood and amniotic fluid and considered the newborn's weight at birth. The concentration of lead and cadmium in foetal blood was approximately about 70 percent more than that of the mother's. On the contrary, the concentration of those metals in the amniotic fluid turned out to be very low. Women who smoked had greater concentration of lead and cadmium in their blood than those who did not smoke. Cadmium in blood results were higher in newborns of inferior weight at birth. Furthermore, we found out that smoking caused higher concentrations of these metals in all biologic fluids that were studied.*

KEY WORDS: Metalli pesanti - Piombo - Cadmio - Liquido amniotico - Sangue fetale.  
Heavy metals - Lead - Cadmium - Amniotic fluids - Foetal blood.

### Introduzione

Il rapido sviluppo industriale e la imponente motorizzazione, che si sono verificati negli ultimi 50 anni, hanno determinato un inevitabile aumento delle concentrazioni ambientali dei metalli pesanti, tra cui il piombo ed il cadmio. Gli studi effettuati sugli effetti di

questa esposizione hanno portato al riscontro di tracce di numerosi metalli pesanti nei liquidi biologici materno-fetali. Piombo e cadmio, oltre ad essere non essenziali, cioè privi di funzioni biologiche necessarie all'organismo, portano con sé un potenziale tossico, anche a concentrazioni inferiori ai valori-soglia consigliati dall'OMS. L'esposizione a lungo termine di donne gravide a concentrazioni anche basse di tali elementi può causare disordini irreversibili nello sviluppo e nell'accrescimento del feto, privo di meccanismi difensivi contro di essi (1). È stato dimostrato che tali metalli attraversano la placenta e passano nel latte materno (2, 3), raggiungendo quindi in diversi modi il prodotto del concepimento. Il piombo può essere ematotossico,

Seconda Università degli studi di Napoli  
Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche  
e della Riproduzione  
(Direttore: N. Colacurci)  
© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

nefrotossico e neurotossico e il feto può essere particolarmente suscettibile a tali danni in quanto gli organi deputati al metabolismo, reni e fegato, sono funzionalmente immaturi; inoltre la mielinizzazione del sistema nervoso centrale può essere facilmente alterata durante il primo anno di vita. I neonati assorbono fino al 50% del piombo contenuto nella dieta a fronte del 10% assorbito dagli adulti (4). Secondo gli ultimi studi il piombo rappresenta una neurotossina; infatti i bambini esposti a livelli tossici di questo metallo (80-100 µg/l) durante la vita fetale e postnatale mostrano encefalopatia e ritardo mentale, mentre l'esposizione materna ad elevati livelli si associa ad aborto e morte fetale intrauterina (5). Dal momento dell'eliminazione del piombo tetraetile dalle benzine si è assistito ad una drastica riduzione dei livelli di piombo nell'ambiente. Il piombo penetra nell'organismo attraverso le vie respiratorie o l'apparato digerente, come polveri, fumi o vapori, mentre l'assorbimento cutaneo è trascurabile. Nella popolazione non professionalmente esposta l'assorbimento del metallo avviene attraverso alimenti e bevande, esclusivamente attraverso la via digestiva. Nel nostro paese non ci sono ancora dati precisi circa la diminuzione del piombo nei liquidi biologici delle persone residenti in aree urbane. Il cadmio è un metallo che viene diffusamente utilizzato in molti settori industriali, inoltre si trova negli alimenti raffinati come la farina, il riso e lo zucchero bianco ed è presente anche nell'aria, nel fumo di sigaretta (6). Il cadmio rappresenta un importante contaminante ambientale capace di accumularsi velocemente nei vegetali. L'introduzione giornaliera con la dieta oscilla tra 10 e 40 µg/giorno nei paesi con elevato indice di industrializzazione. Le principali vie di assorbimento sono quella respiratoria e digestiva. La placenta non rappresenta un ostacolo alla diffusione del metallo dalla madre al feto. Nella popolazione generale l'assorbimento del cadmio avviene prevalentemente per via digestiva attraverso gli alimenti e per via inalatoria nei fumatori. Gli effetti tossici del cadmio nell'organismo vengono tenuti sotto controllo dallo zinco che rappresenta un suo antagonista competendo con il cadmio a livello recettoriale; quando si presenti una carenza di quest'ultimo nell'alimentazione, il corpo può reagire accumulando il cadmio al suo posto che si deposita in vari organi soprattutto fegato e reni, alterandone la funzionalità. Alcuni studi suggeriscono che il cadmio si accumula in tube, ovaio e utero e determina atresia follicolare e edema dello stroma tubarico (7). È stato dimostrato che è un fattore di rischio nello sviluppo dell'ipertensione in gravidanza e della pre-eclampsia (8). Il cadmio è stato studiato per un suo possibile ruolo nel parto pretermine con neonati di basso peso alla nascita, specie nelle donne fumatrici (9). L'obiettivo del nostro studio è determinare le concentrazioni di piombo e cadmio in li-

quidi organici materno-fetali di donne della nostra regione e mettere in relazione l'esposizione materno-fetale a questi metalli con l'outcome gravidico e gli eventuali effetti sul feto. Per fare ciò abbiamo determinato le concentrazioni di piombo e cadmio nel sangue materno, nel sangue fetale e nel liquido amniotico e studiato l'evoluzione delle gravidanze.

## **Materiali e metodi**

Allo scopo di analizzare le concentrazioni di piombo e cadmio, tra gennaio e settembre 2008 abbiamo arruolato 50 donne a termine di gravidanza residenti a Napoli e provincia; sono stati prelevati campioni di sangue materno, sangue fetale e liquido amniotico previo consenso informato. Attraverso dei questionari abbiamo acquisito dati circa il luogo di residenza, l'attività lavorativa e l'abitudine al fumo di sigaretta per studiare l'esposizione ambientale e professionale dei nostri soggetti ai metalli pesanti. L'età era compresa tra 21 e 40 anni, non presentavano segni di alcuna patologia sia di ordine ostetrico che sistemico, avevano portato a termine la gravidanza, senza complicanze materne né fetali, partorendo ad una epoca gestazionale > a 38 settimane. Delle 50 selezionate, 15 donne erano fumatrici, con una media di 5-10 sigarette/die. Nessuna riferiva una esposizione professionale ai metalli pesanti, per il 70% erano casalinghe, le altre impiegate o insegnanti. Il peso dei neonati alla nascita oscillava tra 2.650 e 4.050 g, con un punteggio di Apgar alla nascita di 8-9. Sono stati prelevati 3-4 mL di sangue intero materno, 3-4 mL di sangue intero fetale e 15 mL di liquido amniotico. I campioni di sangue sono stati inceneriti in muffola a 450°C e ripresi con acido nitrico al 10%. Venticinque mL di soluzione acida sono stati utilizzati per l'analisi mediante spettrofotometria in assorbimento atomico, impiegando la tecnica di atomizzazione con fornetto di grafite. Per quanto riguarda il liquido amniotico, vengono impiegati direttamente 25 mL di campione, senza incenerimento in muffola e senza aggiunta di acido nitrico, per l'analisi mediante spettrofotometria in assorbimento atomico con fornetto di grafite. Il minimo di rilevabilità per ciascuno degli elementi analizzati, in base alla tecnica impiegata, è stato il seguente: Pb = 0,1 mcg/l, Cd = 0,01 mcg/l.

## **Risultati**

La concentrazione media di Pb e Cd è stata, rispettivamente,  $78,11 \pm 18,76$  mcg/l e  $0,79 \pm 0,24$  mcg/l nel sangue materno e  $62,37 \pm 14,6$  mcg/l e  $0,5 \pm 0,17$  mcg/l nel sangue fetale (Figg. 1, 2).

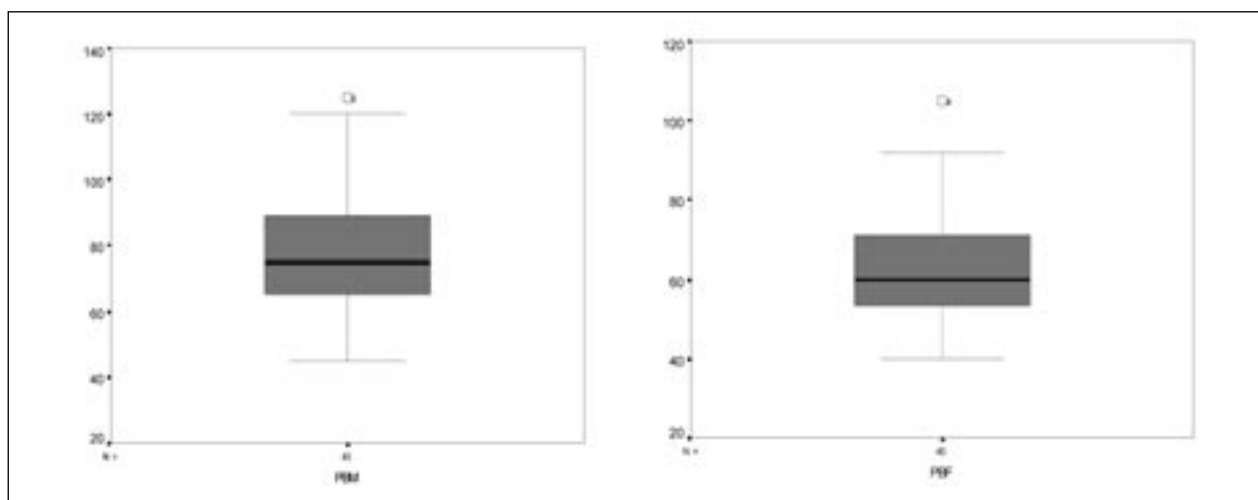


Fig. 1 - Concentrazioni del piombo nel sangue materno e nel sangue fetale.

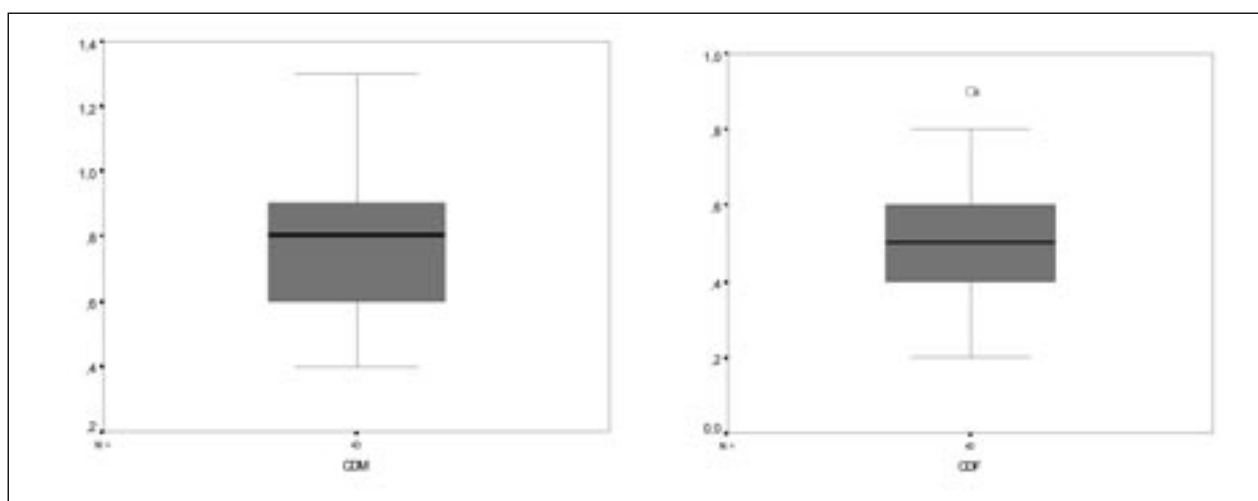


Fig. 2 - Concentrazioni del cadmio nel sangue materno e nel sangue fetale.

Risulta evidente l'importante passaggio dei due metalli studiati nella circolazione fetale dove le concentrazioni di entrambi i metalli raggiungono valori che si avvicinano al 70% di quelle materne. Le concentrazioni di piombo e cadmio nel liquido amniotico sono risultate essere molto basse ( $0,35 \pm 0,3$  mcg/l e  $0,013 \pm 0,015$  mcg/l). Il gruppo delle donne fumatrici presenta piombiemia e cadmiemia più alte delle donne non fumatrici ( $82,9 \pm 19,11$  vs  $78,9 \pm 19,89$  mcg/l e  $0,83 \pm 0,24$  vs  $0,77 \pm 0,22$  mcg/l); la differenza non è alta ma bisogna tener conto del fatto che le fumatrici rappresentano una piccola parte del campione e hanno ridotto il numero di sigarette fumate nel corso della gravidanza. Il peso neonatale risulta ridotto nelle pazienti con cadmiemia più alta e tale dato è confermato nel sangue fetale ed in misura ridotta nel liquido am-

niotico; in accordo con ciò anche nel gruppo di pazienti che fumavano è stato riscontrato un peso neonatale più basso.

## Discussione

Nel presente studio è stato riscontrato un importante passaggio materno-fetale del piombo e del cadmio, risultando il feto esposto a concentrazioni di tali metalli molto vicine a quelle presenti nella madre (10). Le concentrazioni di piombo e cadmio nel liquido amniotico sono risultate essere più basse rispetto al sangue materno e a quello fetale; ciò può essere imputabile alla immaturità del rene fetale preposto all'escrezione di tali metalli. In alternativa è possibile che i due metalli

una volta passati nel liquido amniotico si vadano ad accumulare nell'organismo fetale e quindi dismessi nel circolo sanguigno del feto. È emerso, inoltre, un peso alla nascita più basso nei neonati di donne con cadmiemia superiore alla media; questo dato assume maggiore rilevanza tenendo conto del fatto che tutte le pazienti avevano partorito a termine in un'epoca gestazionale >38 settimane; ciò, in accordo con la letteratura, sembra far pensare che il cadmio influenzi la crescita fetale, ma sono necessari degli studi che chiariscano l'effetto del cadmio sul feto e sulla placenta, essendo stato dimostrato che si accumula in tale organo oltre a passare al neonato. Il fumo, riconosciuta fonte di esposizione a piombo e cadmio, è associato a concentrazioni più alte di tali metalli pesanti in tutti i liquidi biologici studiati; la differenza non è notevole tra fumatrici e non fumatrici, ma il numero delle donne che fumavano era basso e quasi tutte in gravidanza avevano ridotto il numero di sigarette. In tutte le pazienti le concentrazioni non eccedevano i valori-soglia, ma sono numerosi in letteratura i riscontri secondo i quali questi metalli esplicherebbero azioni tossiche anche a bassi dosaggi. In particolare, secondo le recenti vedute, il piombo causerebbe nei bambini deficit cognitivi a concentrazioni minori di 75 mcg/l (11). A nostro avviso l'importante passaggio di piombo e cadmio attra-

verso la placenta e la scarsa quantità riscontrata nel liquido amniotico sembrano testimoniare una ridotta escrezione con persistenza nell'organismo fetale e con verosimili effetti futuri sul neonato.

## Conclusioni

Nel presente studio abbiamo dimostrato che esiste un importante passaggio materno-fetale di piombo e cadmio, testimoniato dalla presenza di tali metalli nel sangue fetale in concentrazioni quasi sovrapponibili a quelle riscontrate nel sangue materno. Piombo e cadmio presentano una bassa concentrazione nel liquido amniotico. In accordo con la letteratura abbiamo rilevato aumentate concentrazioni di piombo e cadmio nelle pazienti fumatrici. Inoltre abbiamo riscontrato una cadmiemia superiore alla media in donne che hanno partorito neonati con peso alla nascita più basso rispetto alla media. Resta da definire se la causa di tale ridotto peso sia da imputare ai metalli pesanti o se i livelli di cadmio e piombo più alti possano essere considerati dei markers di esposizione ad altri inquinanti ambientali. Sono necessari ulteriori studi che chiariscano se e come il piombo ed il cadmio influenzino l'outcome gravidico e/o la crescita fetale.

## Bibliografia

1. ROMERO RA, SALGADO O, MARCANO L. *Impact of social factors and heavy metal pollution on the incidence of anencephaly at the Eastern coast of Lake Maracaibo, Venezuela*; Trace Elements And Electrolytes, 15: 34-38.
2. LEOTSINIDIS M, ALEXOPOULOS A, KOSTOPOULOU-FARRI E. *Toxic and essential trace elements in human milk from Greek lactating women: association with dietary habits and other factors*. Chemosphere. 2005 Oct;61(2):238-47.
3. HONDA R, TAWARA K, NISHIJO M, NAKAGAWA H, TANEBE K, SAITO S. *Cadmium exposure and trace elements in human breast milk*. Toxicology. 2003 Apr 22;186(3):255-9.
4. ABADIN HG, HIBBS BF, POHL HR *Breast-feeding exposure of infants to cadmium, lead, and mercury: a public health viewpoint*. Toxicol Industrial Health. 1997; 134 :495-517
5. ROMERO RA, SALGADO O, MARCANO L. *Impact of social factors and heavy metal pollution on the incidence of anencephaly at the Eastern coast of Lake Maracaibo, Venezuela*; Trace Elements And Electrolytes. 15: 34-38.
6. KWAPULINSKI J, WIECHULA D, FISCHER A. *The influence of smoking and passive smoking to occurrence of metals in breast milk*. Przegl Lek. 2004;61(10):1113-5.
7. NESATYY VJ, RUTISHAUSER BV, EGGEN RI, SUTER MJ. *Identification of the estrogen receptor Cd-binding sites by chemical modification*. Analyst. 2005 Jul; 130(7):1080-97.
8. DE ROSA M, ZARRILLI S, PAESANO L, CARBONE U, BOGGIA B, PETRETTA M, MAISTO A, CIMMINO F, PUCÀ G, COLAO A, LOMBARDI G. *Traffic pollutants affect fertility in men*. Hum Reprod 2003; 18:1055-61.
9. GERHARD I, WAIBEL S, DANIEL V, RUNNEBAUM B. *Impact of heavy metals on hormonal and immunological factors in women with repeated miscarriages*. Hum Reprod Update. 1998 May-Jun;4(3):301-9.
10. SOWERS M, JANNAUSCH M, SCHOLL T, LI W, KEMP FW, BOGDEN JD. *Blood lead concentrations and pregnancy outcomes*. Arch Environ Health. 2002 Sep-Oct;57(5):489-95.
11. ILCHENKO IN. *Methodic approaches to the evaluation of neuro-psychic development in children living in the regions contaminated with ecotoxics*. Zhurnal Nevropatologii i Psikiatrii Imeni SS Korsakova, 99: 36-40.